

USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova



Afectarea cardiacă în evaluarea copilului cu mucoviscidoză

CONF.DR. ADELA STAMATI

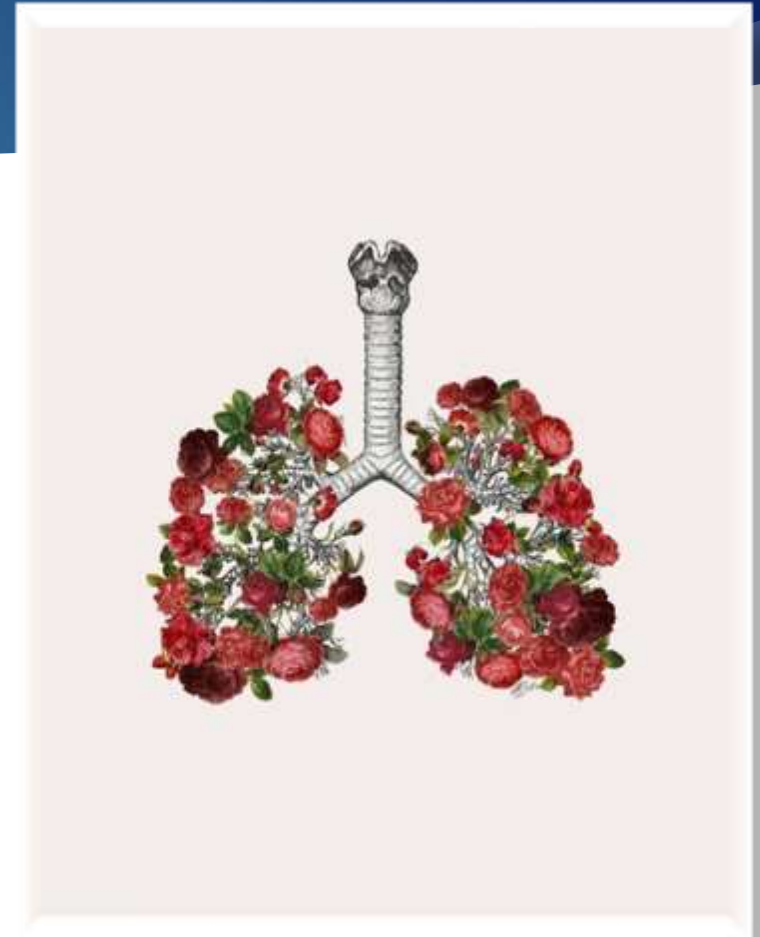
PediPractic, Iași, 16-18 martie 2022

The "sixty-five roses"

„Boala celor 65 de trandafiri”

FIBROZA CHISTICĂ (MUCOVISCIDOZA)


- ✓ Evoluție cronică, progresivă
- ✓ Afectare multiorganica
- ✓ Potențial letală
- ✓ În populația de origine caucaziană ($\approx 70\%$)



introducere

- ▶ **Fibroza chistică (mucoviscidoza)**, este una din cele mai răspândite boli monogenice recesive și este provocată de mutații în gena *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)- **peste 2000 mutații (mutatia F508del cca 82% Europa)**
- ▶ Proteina codificată de această genă controlează/reglează secreția glandelor exocrine din numeroase organe/canalele de Cl

epidemiologie

- ▶ Cea mai frecventa afectiune monogenica recesiva
- ▶ afecteaza cel puțin 100 000 de persoane pe glob
- ▶ În populația europeană FC are o incidență de aproximativ **1/3.500** nou-născuți,
- ▶ Media de supraviețuire  > **40 ani**

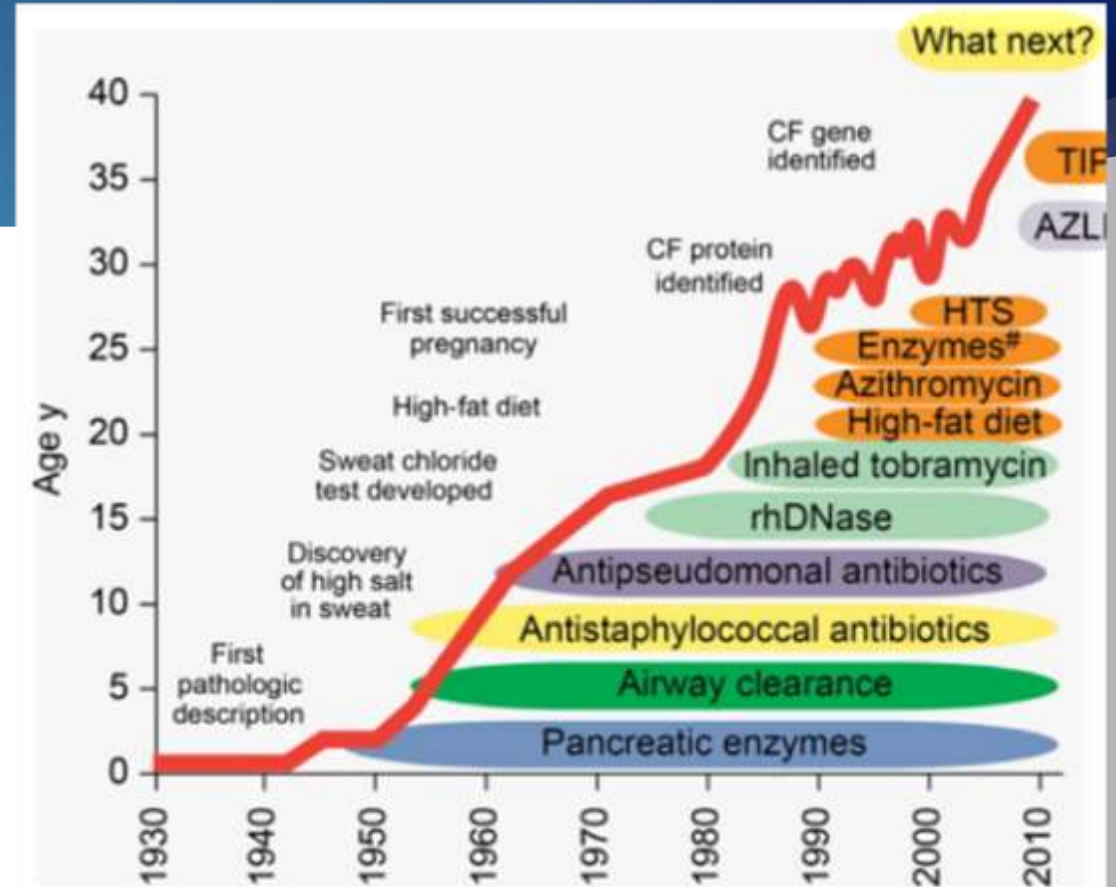


FIGURE 1 Over the six decades, symptomatic treatments have greatly improved the survival of patients with cystic fibrosis. Reproduced with permission of the ERS[©] 2019. Elborn⁵⁷

Cystic Fibrosis: Pathogenesis, clinical findings, and complications

Author: Spencer Montgomery
 Reviewers: Yan Yu, Kayla Nelson, Mark Montgomery*
 * MD at time of publication

Mutation of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) gene on chromosome 7 →
 Dysfunction of the CFTR protein (a transmembrane chloride ion channel that is found in exocrine tissue)

Chloride channel no longer allows Cl⁻ transport

In sweat glands, CFTR proteins are responsible for the **reabsorption** of Cl⁻

↓ reabsorption = ↑ secretion of Cl⁻ into sweat

↑ **Sweat chloride concentration**

In duct epithelial tissue of other parts of the body, CFTR proteins facilitate diffusion of Cl⁻ **into** secretions

↓ Cl⁻ diffusion into peri-ciliary fluid → ↓ water composition of peri-ciliary fluid

↓ clearance of mucociliary secretions

Accumulation of secretions in secretory passages throughout the body, **obstructing these passages**

Notes:

- The CFTR mutation exhibits an autosomal recessive inheritance pattern
- > 1700 different CFTR gene mutations are identified, ΔF508 mutation accounts for ~67% of cases in Caucasians.
- Cystic fibrosis is diagnosed based presence of ↑ sweat chloride concentration, disease causing CFTR mutations, & symptoms of ≥ 1 associated organ system

In GI tract

↓ movement of intestinal contents

In children/adults: Distal ileal obstruction syndrome (DIOS)

In newborns: Meconium ileus

↑ retention of meconium → ↑ reabsorption of bilirubin

Prolonged jaundice in neonates

In biliary tree

Delayed passage of bile → inflammatory hepatic response

Cirrhosis & portal hypertension

In the vas deferens *in utero*

Degeneration of vas deferens, Wolffian ducts and associated structures

Infertility in affected males

In lower respiratory tract

Chronic productive cough

Signs of obstructive lung dx: i.e. Lung hyperinflation (on x-ray), Abnormal pulmonary function tests

Retained secretions in airways → bacterial proliferation → Airway infection & inflammation

Persistent respiratory tract infections
 Can progress to chronic bronchitis ± bronchiectasis
(This is the biggest cause of death in CF)

In upper respiratory tract

Nasal polyps

Retained secretions in sinuses → bacterial proliferation

Chronic sinusitis

In pancreas

Pancreas unable to secrete digestive enzymes into GI tract (**pancreatic insufficiency**)

Fat and protein mal-absorption

Failure to thrive

↓ absorption of fat soluble vitamins

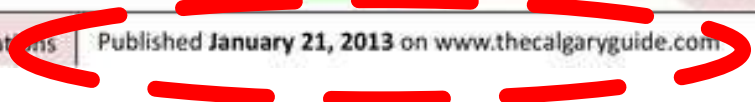
↓ **serum Vit. D**

Osteoporosis

Trapped digestive enzymes degrade pancreatic tissue

Inflammation → scarring & fatty tissue infiltration → islet cell destruction

Cystic Fibrosis - Related Diabetes (CFRD)



Polimorfism in prezentare: relația genotip/fenotip

Manifestările clinice sunt dependente de :

- tipul mutații ale genei CFT R (**clase functionale**)
- variantele alelice ale genelor modificatoare
- influența factorilor de mediu

- ▶ Mutațiile **Claselor 1-III - severă** de boală formă
- ▶ Mutațiile **Claselor IV și V** fenotip relativ **ușor**

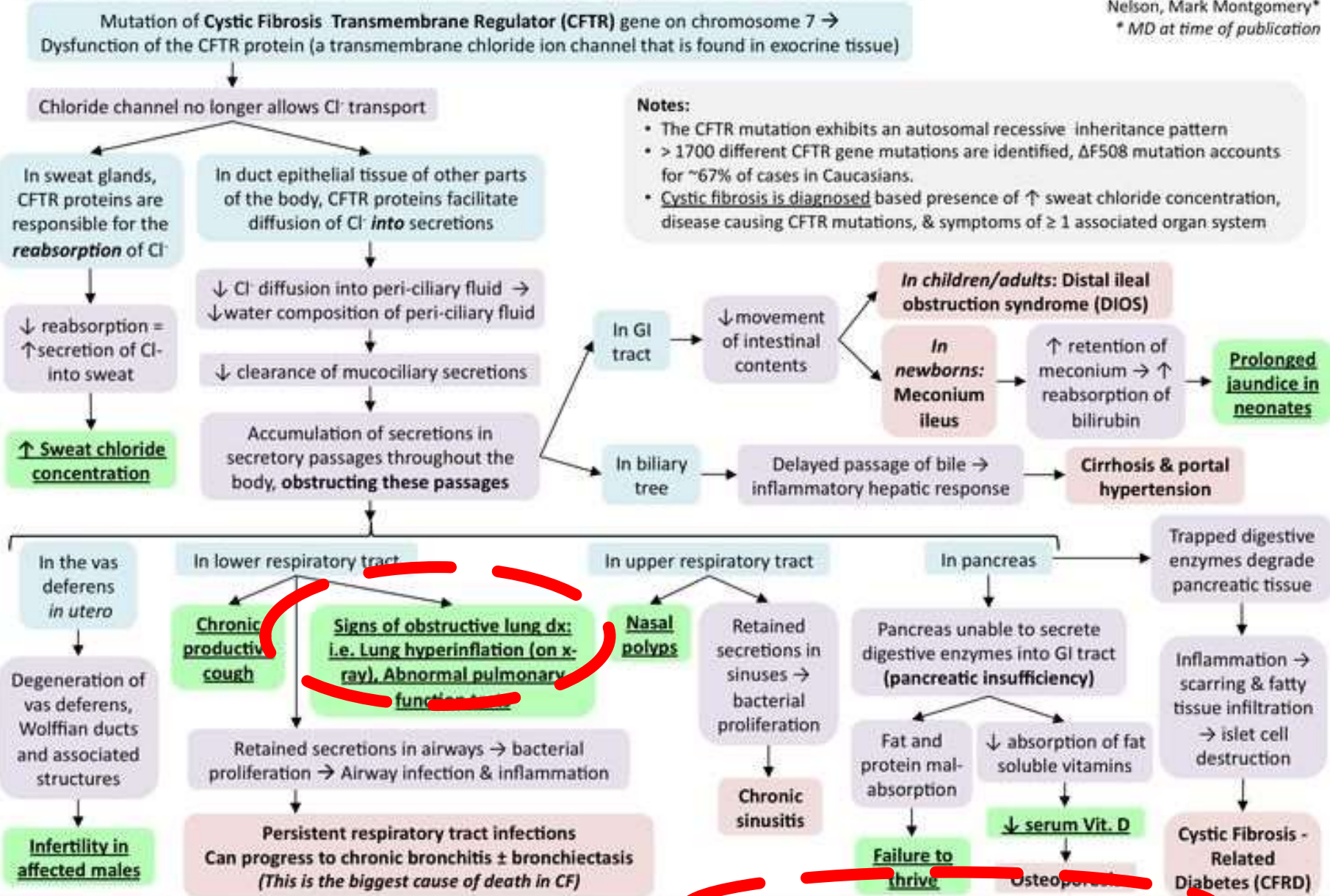
Clasificarea funcțională a severității și a prognosticului:

2 categorii:

"low-risk" și "high-risk"

Cystic Fibrosis: Pathogenesis, clinical findings, and complications

Author: Spencer Montgomery
 Reviewers: Yan Yu, Kayla Nelson, Mark Montgomery*
 * MD at time of publication



HTP. Mecanisme cunoscute

I

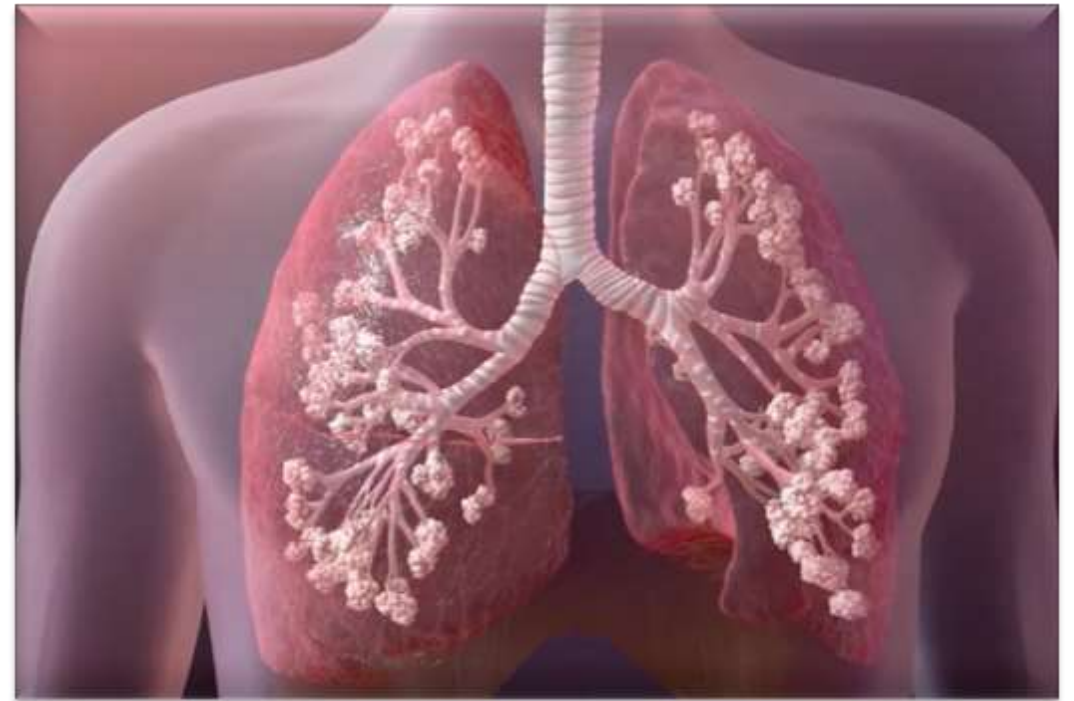
- hipoxiia alveolara (în zonele hipoventilate)
- vasoconstricție pulmonară hipoxică

II

- starea hipoxică prelungită
- Remodelare vasculara/endoteliala

III

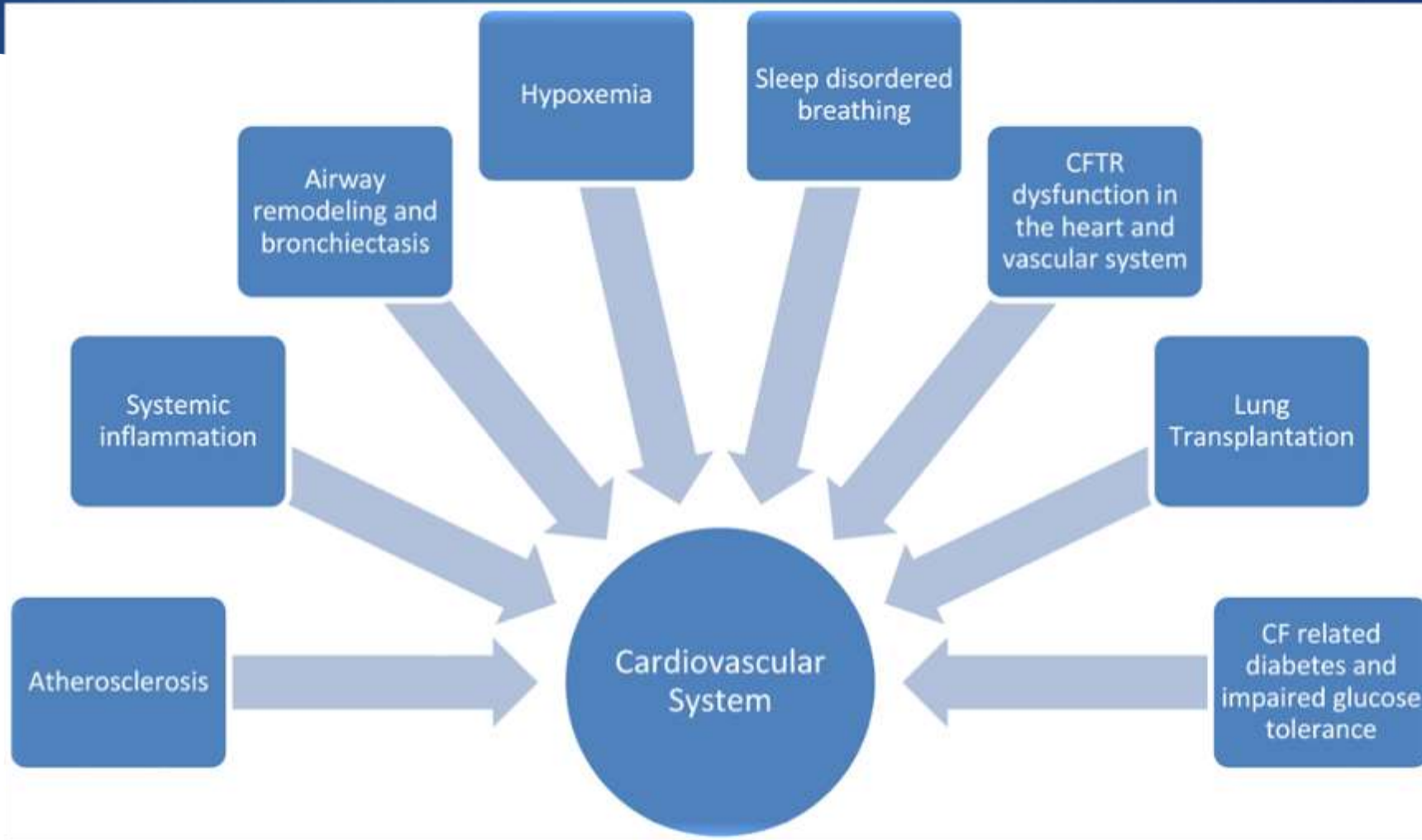
- HTP
- Modificari secundare: **disfuncția VD**



Dileme clinice (pediatru/cardiopediatru)

- ▶ Modificari specifice miocardice in FC?
- ▶ Diferențe Adult **vs** Copil?
- ▶ Impactul clinic în diagnosticul precoce și evaluarea afecțiilor cardiovasculare în FC?
- ▶ Cum procedăm dacă...?

Premize fiziopatologice



Afectări cardiovasculare (MBD)

- ▶ Implicarea ventriculului drept (**VD**) a fost observată în mod constant la pacienții cu FC

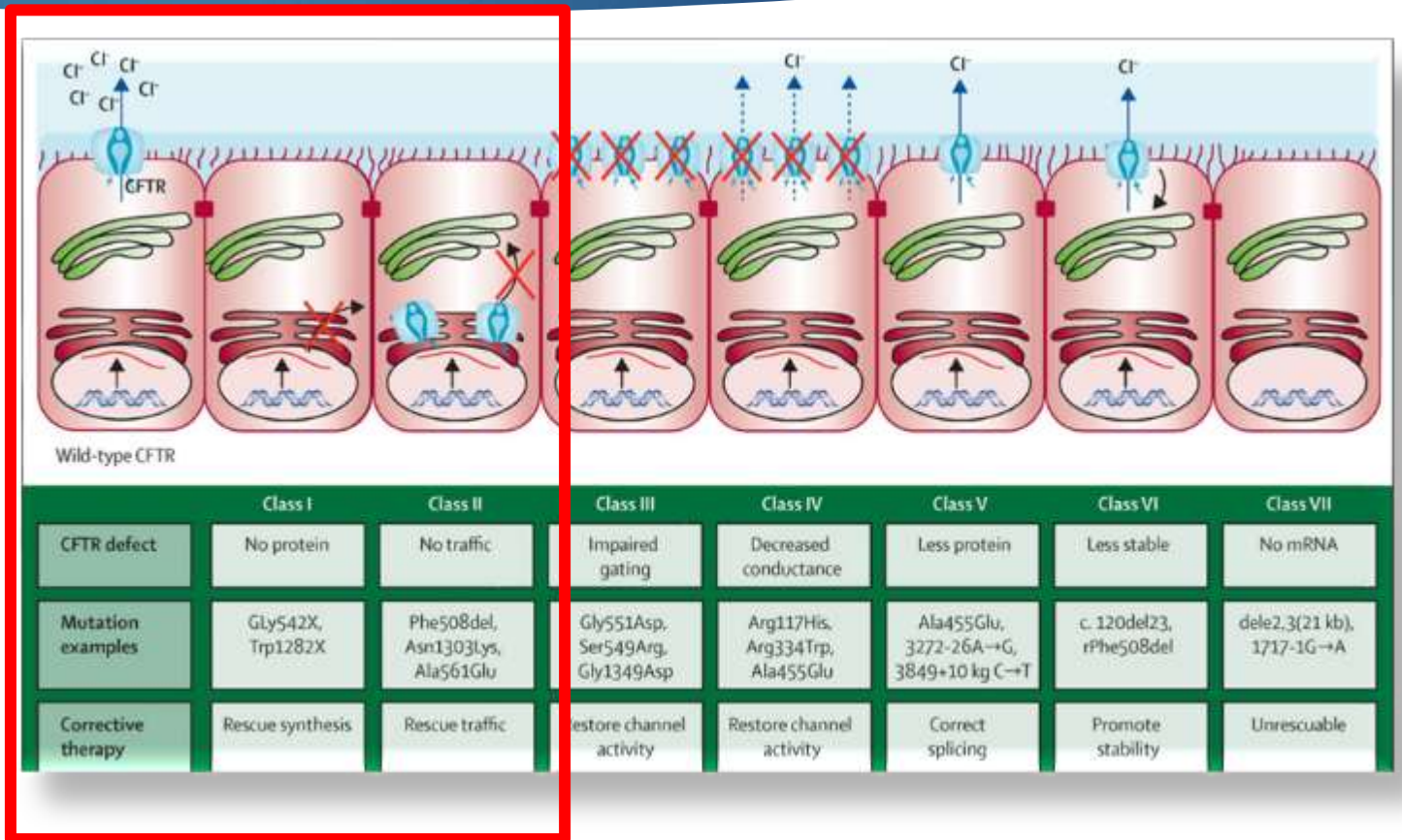
Cu toate acestea, dovezile de

- ▶ **cardiomiopatie,**
- ▶ **aritmie ventriculară,**
- ▶ **moarte subită cardiacă,**
- ▶ **fibroză și necroză a miocardului VS**

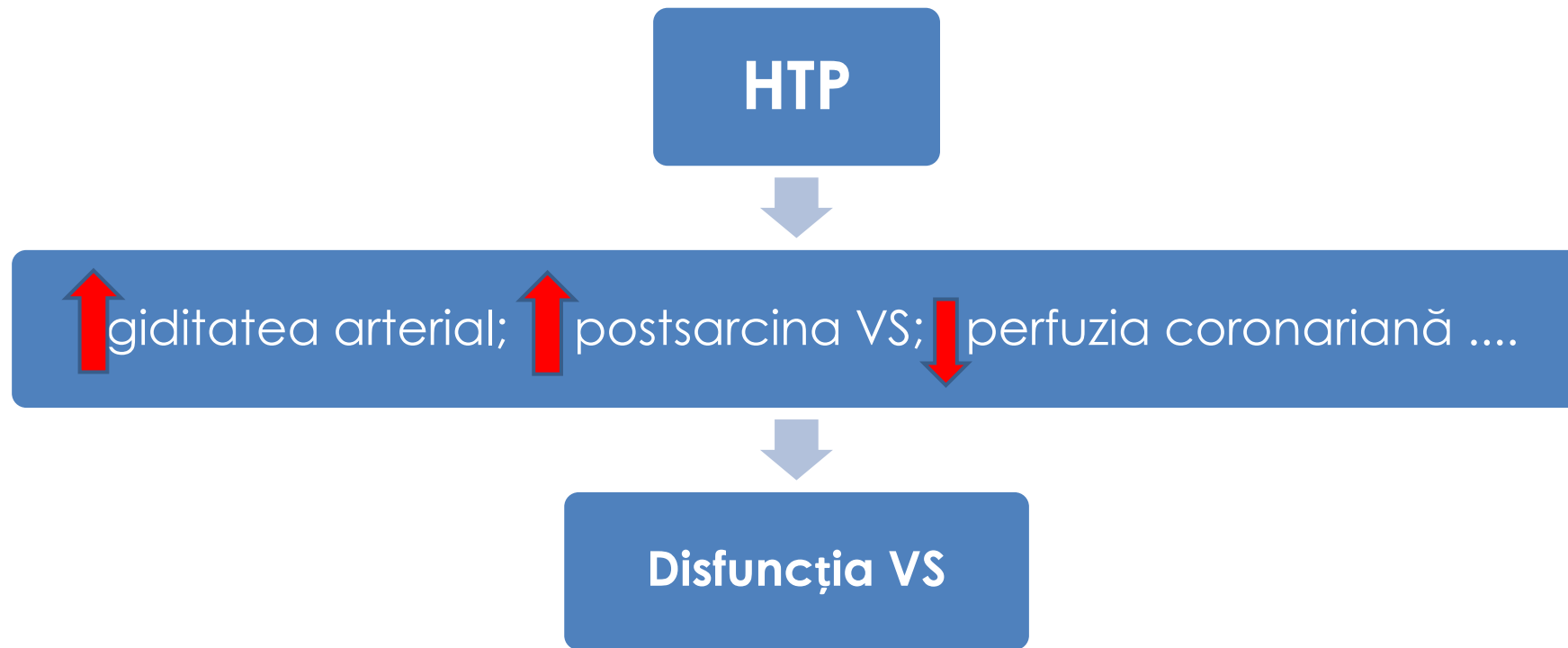
indică, de asemenea, implicarea VS în FC

Afectare cardiacă (MBD, (2)

- ▶ Corelarea cu Severitatea genotipului (clasificare funcțională):
- ▶ Pacienții din Categoria **"high-risk"**, **genotip sever**
- ▶ Manifestă disfuncție cardiacă/insuficiență cardiacă



HTP și disfuncția VS (ipoteze)



Pancreasul

- ▶ Hiperglicemia constantă este responsabilă pentru "încărcarea" proteinelor interstițiale care are ca



- ▶ afectarea contractilității
- ▶ Rigiditatea/*stiffness* miocardului crescută,

Via

Cardiomiopatie diabetică



Afectarea pulmonară

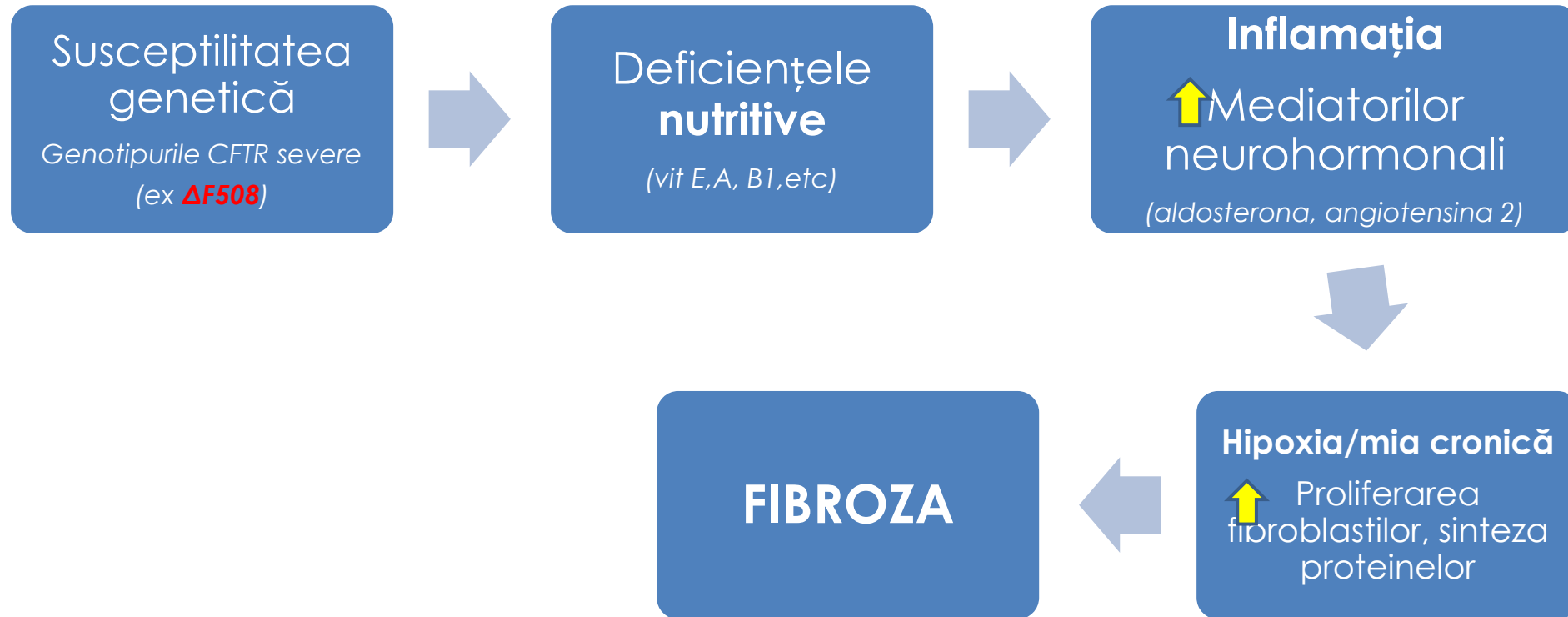
- ▶ **Cord pulmonar** - peste 70% dintre cazurile pediatrice (studiile post mortem)
- ▶ Studii mai noi au arătat că boala pulmonară precoce poate fi prezentă în rândul sugarilor asimptomatici cu FC care prezintă o funcție pulmonară normală

Infecțiile pulmonare recurente
distrugerea parenchimului
pulmonar

Mediatorii proinflamatorii
circulanți

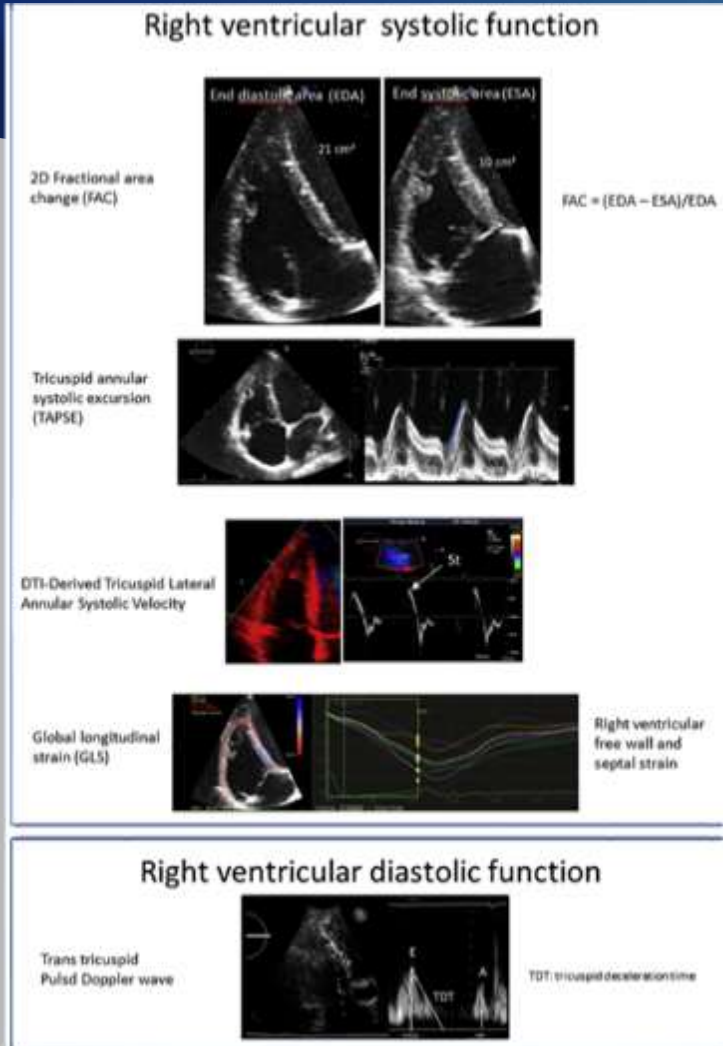
efecte inotrope negative, tulburări
metabolice la nivelul miocitelor,
hipertrofie patologică și modificări ale
matricei extracelulare → FIBROZA

Fibroza. Mecanisme (ipoteze)

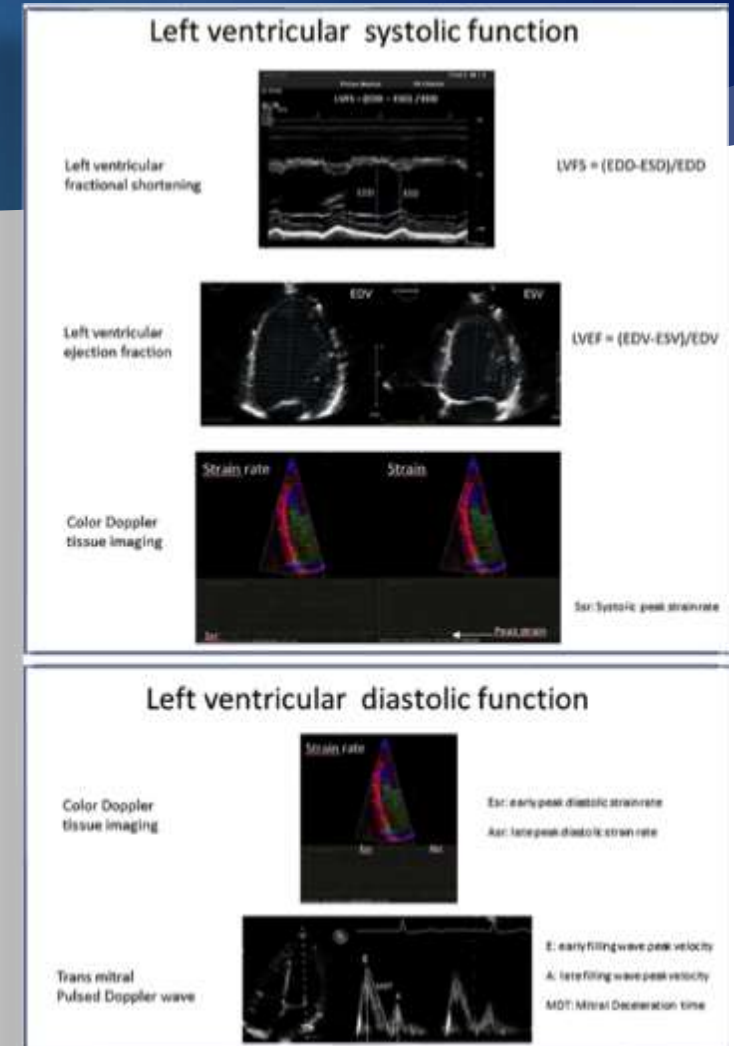


Tratament/evoluție: Eficacitatea IECA, BRA

Diagnostic ecocardiografic



- ✓ Geometria VD (scorul Z)
- ✓ Funcția sistolică și diastolică a VD
- ✓ Estimarea PSAP (RPEP, ACT, RVET, ratio RPEP/RVET ș.a.)
- ✓ Geometria VS (scorul Z)
- ✓ Funcția sistolică și diastolică a VS



Ecocardiografia: VS



- ▶ Metodele clasice de evaluare a funcției sistolice ale VS: **FEVS și FS** (neconcludente pentru modificări subclinice precoce)



Strain & strain rate (SR) a fost aprobat ca instrument de screening pentru identificarea **cardiomiopatiei subclinice** care cauzează disfuncția sistolică VS



Anomalii subclinice, necorelate cu scorul clinic, funcția pulmonară, genotip, colonizarea bacteriană cronică sau insuficiența pancreatică

- ▶ Conservarea funcției sistolice și morfologiei VS și **afectarea umplerii diastolice a VS** au fost de asemenea detectate la pacienții cu FC



- ▶ Acești pacienți sunt mai dependenți de **compliance/dilatarea atrilor** pentru umplerea VS comparativ cu martorii sănătoși sau în bronșiectazie.

Shah P H, et al, 2021
Dordevic A, et al, 2019
Bano-Rodrigo A, et al, 2012

Diagnostic ecocardiografic

Echocardiographic studies¹ in cystic fibrosis.

Authors/years of publication	Number of patients	Echocardiographic parameters/technic	Main results
Giacchi V et al., 2015	Children/adolescents: n = 25 Adult: n = 30	LVEF (Simpson) TAPSE (M mode)	RV and LV dysfunction
Baño-Rodrigo A et al., 2012	Adolescents: n = 37	TAPSE (M mode) St (TDI) RVFA (2D) RVEDD, RVW (M mode) Trans tricuspid PDW	RV dilatation and hypertrophy RV systolic and diastolic dys function
Ozcelic N et al., 2013	Children/adolescents: n = 18	St (TDI) Strain, Strain -rate (2D speckle) RVFA (2D) Trans tricuspid PDW	RV systolic and diastolic dysfunction
Labombarda et al., 2011	≥16 years: n = 42	LVEF (Simpson) Strain, strain rate (Color TDI) St (TDI) RVEDD, LVEDD (M Mode) Trans mitral PDW	RV and LV systolic dysfunction
Ionescu A et al., 2001	Adults: n = 26	St (TDI) RVEDD, RVW (M mode) Pulsed wave Doppler Tricuspid	RV dysfunction
Florea V et al., 2000	Adults: n = 103	LEDD, LVFS (M-mode) RVEDD, RVW (M-mode) TAPSE (M-mode) Trans mitral and tricuspid PDW	RV systolic and diastolic dysfunction No LV abnormalities
Mannarino S et al., 2000	Adults: n = 42	St (TDI) RVEDD, LVEDD (M-Mode) Trans mitral and tricuspid PDW	RV and LV dysfunction
Fraser K et al., 1999	Adults: n = 33	LVEF (2D) LVEDD, RVEDD, RVW (M-mode) Trans Mitral and tricuspid PDW	No RV and LV dysfunction
Kucukosmanoglu O et al., 1998	Children/adolescents: n = 26	LVFS (M-mode) Trans mitral and tricuspid PDW	RV and LV diastolic dysfunction
Johnson GL et al., 1991 Panidis IP et al., 1985	Adults: n = 25 Adults, children and adolescents: n = 17	Trans mitral and tricuspid PDW LVEF, RVEF (Simpson) RVEDD, RVW -M-mode) Trans mitral and tricuspid PDW	LV diastolic abnormalities No RV and LV dysfunction
Jacobstein M et al., 1981	Adults: n = 10	RVEDD, RVW (M-mode)	RV enlargement LV dysfunction
Lester et al., 1980	Children: n = 76	RVEDD, RVW (M-mode)	RV dilatation and hypertrophy RV dysfunction

No.	Author/year	Study Type	Number of Patients with CF	Results		
				Right Ventricle	Left Ventricle	Blood vessel
1	Eising, J. B., et al. 2018 [15]	Case-Control	33 (Children)	Right ventricular dysfunction	Left ventricular dysfunction	Arterial stiffness
2	Sellers, Z. M., et al., 2015 [19]	Prospective Cohort	8 (Age >=18 years)	Normal right ventricular function	Left ventricular systolic & diastolic dysfunction	
3	Zebrak, J., et al. 2000 [20]	Case Series	n=18 (Children)	Myocardial fibrosis and necrosis		
4	Labombarda, F., et al., 2011 [23]	Prospective Cohort	42 (Age >=16)		Subclinical changes in LVF	
5	Koelling, T. M., et al., 2002 [24]	Case-Control	40	Right ventricular dysfunction	Left ventricular diastolic dysfunction	
6	Giacchi, V., et al., 2015 [25]	Case-Control	25 (Children & Adolescents), 30 (Adults)	Right ventricular systolic dysfunction	Decreased LVEF in adult patients	
7	Sciatti, E., et al. 2019 [33]	Case-Control	22	Right ventricular subclinical systolic-diastolic dysfunction	No left ventricular dysfunction	
8	Bano-Rodrigo, A., et al., 2012 [34]	Case-Control	37 (Adolescents)	abnormalities in right ventricular anatomy, systolic & diastolic function		
9	Ozcelic, N., et al., 2013 [35]	Case-Control	18 (Children/Adolescents)	Right ventricular dysfunction		
10	Florea, V., et al., 2000 [39]	Case-Control	103 (Adults)	Right ventricular systolic & diastolic impairment	No left ventricular anomalies	
11	Vizzardi, E., et al., 2019 [40]	Case-Control	22 (Adults)			Endothelial dysfunction
12	Poore, S., et al., 2013 [45]	Prospective Cohort	15 (Adults)			Endothelial dysfunction



Concluzii

- ▶ Dovezile studiilor fundamentale, experimentale și clinice sugerează existența unei implicări specifice miocardice în FC, influențând **funcția sistolică și diastolică a ambilor ventriculi** în repaus și/sau în timpul efortului.
- ▶ **Nu doar Hipoxemia și inflamația** sunt factori importanți în afectarea cardiacă la copii cu FC (ipoteza **multifactorială**)

Concluzii (2)

- ▶ Identificarea Pacienților din categoria clasei functionale tip "**high-risk**", cu **genotip sever este oportuna** în vederea aplicării tratamentului cardiac precoce Cu IECA, BRA, înainte de a lua în considerare transplantul pulmonar

Recomandări

- ▶ Pe lângă măsurătorile ecocardiografice de rutină se recomandă utilizarea noilor metode și parametri în evaluarea cardiovasculară atât inițial, cât și la fiecare etapă de evaluare (*TDI, Strain, Strain Rate, TAPSE, s.a.*)
- ▶ Imagistica RMN cardiopulmonar oferă unica perspectivă **in vivo** cu referire la leziunile miocardice și pulmonare:
 - *Imagistica cu gadoliniu tardiv (LGE) este deja validată pe scară largă în detectarea fibrozei miocardice de substituție focală și edem în exacerbari*
 - *La pacienții stabili/asimptomatici aparent clinic este utilă depistarea inflamației cronice (edem) și fibrozei (remodelare) cât mai precoce posibil în abordarea terapeutică adecvată (personalizat)*

Mulumesc pentru atenție!

